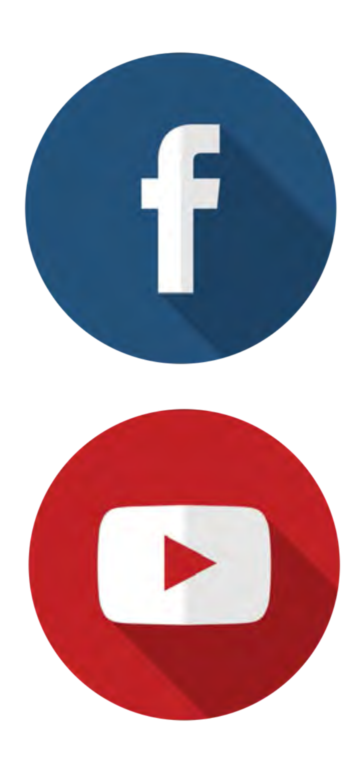
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







HYPERSENSIBILITE DE TYPE III (ARTHUS ET MALADIES PAR C.I.C.)

Prof. M. GHAFFOR
Laboratoire d'Immunologie – Faculté de médecine d'Alger
Laboratoire Central de Biologie Médicale- CHU Béni-Messous
E-mail : pharma.4a@yahoo.fr

REACTION D'ARTHUS

I) DEFINITION :

Réaction caractérisée par :

- Formation de complexes Ag-Ac dans ou à proximité des vaisseaux
- Infiltration massive de P.N.
- Œdème important (↑↑ P.V.)
- Hémorragies puis nécrose → lésions irréversibles
- Transmission par sérum (Ac)



Maurice ARTHUS
1903

REACTION D'ARTHUS

II) INDUCTION : plusieurs modalités

a) Arthus direct :

- Hyperimmunisation par voie i.d. : obtenir de grandes quantités d'Ac circulants
  - **Ex. cobaye : Ag en ACF et plusieurs rappels**
- Lésions au site de l'injection d'Ag
- Réaction spécifique : Ag déclenchant identique à l'Ag sensibilisant

b) Arthus passif:

- serum ou Ac de donneur sensibilisé $\xrightarrow{\text{i.v.}}$ Receveur + Ag i.d.

REACTION D'ARTHUS

III) MANIFESTATION DE LA REACTION D'ARTHUS

❑ *Aspects macroscopiques*

- **Oedèmes** dès la **20ème minute**, max. 2ème heure, disparition en 4 – 24 H.
- **↑P.V. (test au bleu Evans)**
  - **Début : 15 mn**
  - **Max. : 2 – 3ème H.**
  - **Après 24 H. : plus d'extravasation**
- **Hémorragies** cutanées visibles
  - **Apparaissent 1 à 2 H. après injection de l'Ag**
- Nécrose consécutive aux hémorragies
  - **Lésions irréversibles**

REACTION D'ARTHUS

Aspects microscopiques

- **Microscopie optique** : Zones inflammatoires avec
  - **Atteintes vasculaires et périvasculaires**
  - **Importante extravasation de cellules sanguines**
  - **Natures des cellules infiltrantes :**
    - **P.N.+++, début de réaction : dégranulation, pycnotiques**
    - **P.E. : 24 – 48ème heure**
    - **PLT formant des agrégats avec les P.N.**
    - **Mononucléaires et histiocytes : stade tardif**
  - **Lésions des parois vasculaires : lésions proportionnelles à l'extravasation cellulaire.**
- **Microscopie à fluorescence :**
  - **Ag-Ac-C sous forme d'agrégats dans les parois ou à proximité des vaisseaux**

REACTION D'ARTHUS

IV) AGENTS ESSENTIELS

❑ Antigène :

- capable d'induire la production d'Ac précipitants de forte affinité
- Protéines : Ova, S.A.B, γglobulines, anatoxine diphtérique…
- Polysaccharides

❑ Anticorps :

- Précipitants, localisés dans les vaisseaux (circulants)
- IgG, IgM
- Concentration élevée (≠ anaphylaxie)

❑ Complément :

- Décomplémentation in-vivo (CobF, Ac antiC3, Zymosan, Ig agrégées…) ⇨ inhibition d'Arthus

❑ Cellules :

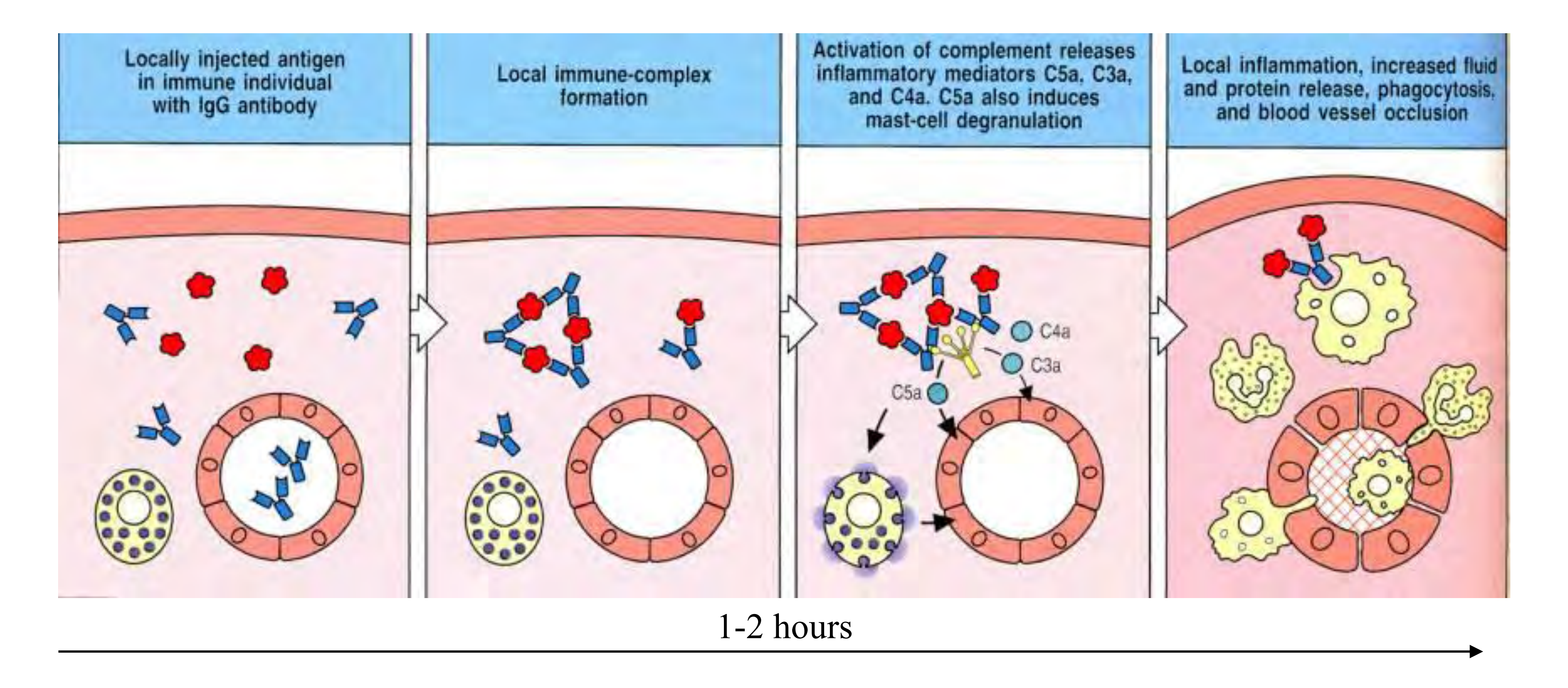
- PNN sont nécessaires : libération d'enzymes protéolytiques ⇨ lésions vasculaires
- Monocytes : présents mais pas indispensables
- Plaquettes : interviennent dans la formation du dépôt de fibrine ; pas obligatoire

REACTION D'ARTHUS

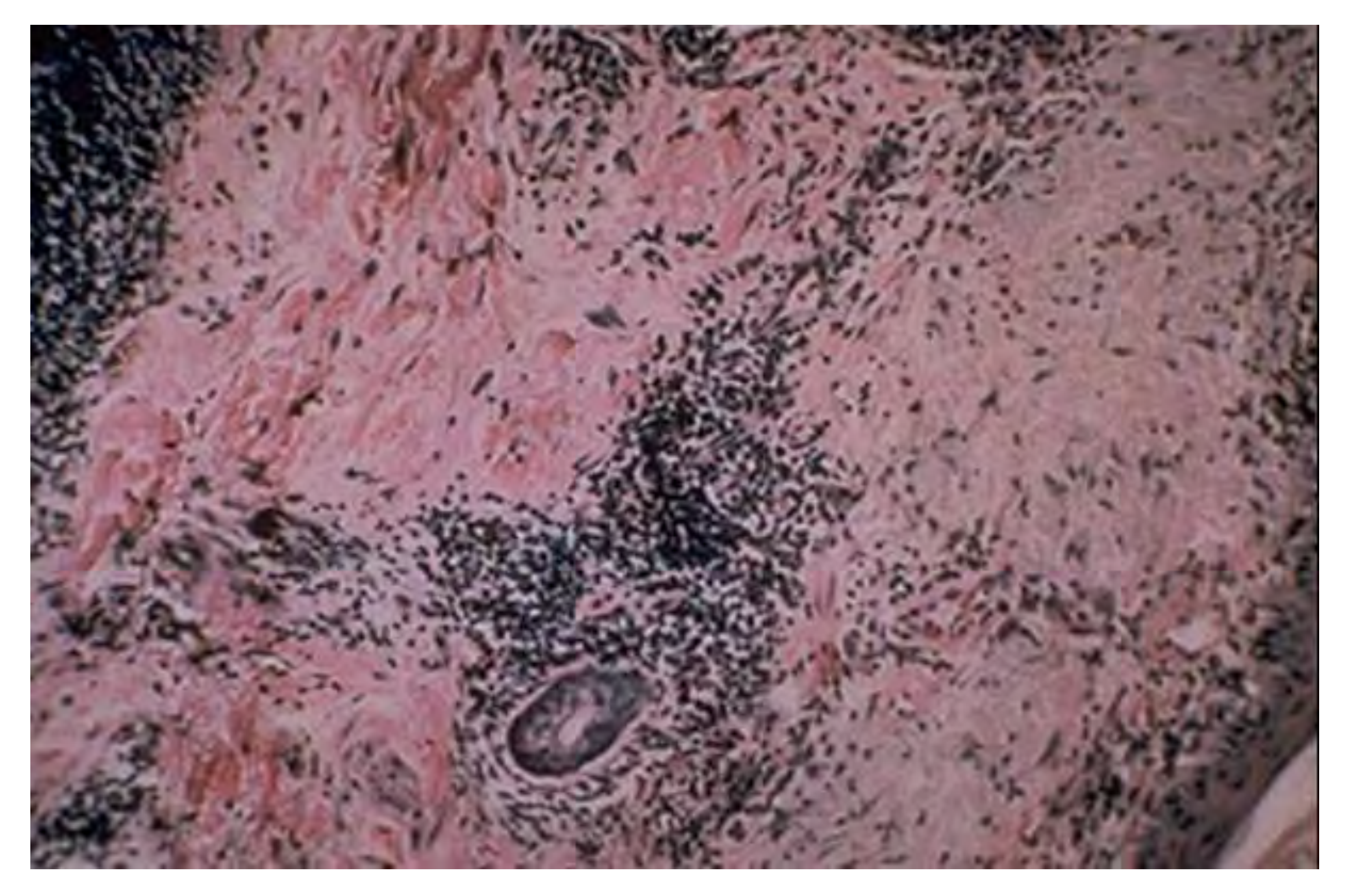
V) MECANISMES

- **Complexes immuns précipités** au site de l'injection (CI de type IgG ou IgM) ⇨
  - **Activation des composants du complément**
  - **Immunoadhérence : grâce au C3b sur les leucocytes, macrophages, plaquettes**
  - **Chimiotactisme exercé par C5b67, C3a et C5a**
  - **Attraction et activation des P.N.**
  - **Phagocytose des CI précipités avec libération d'enzymes lysosomales**
  - **Altérations tissulaires dues aux enzymes lysosomales déversées localement**
  - **Le C5a : exocytose des P.N. sans phagocytose**
- **Activation du facteur XII : Activation indirecte par les enzymes lysosomales libérées avec production de**
  - **Facteurs chimiotactiques : kallikréines**
  - **Kinines : substances vaso-actives (↑ P.V.)**
  - **Plasmine capable d'activer le complexe C567 (voie alterne)**
- **Activations cellulaires**
  - **Par l'intermédiaire des récepteurs Fc des IgG ou du C3b ou C1q**

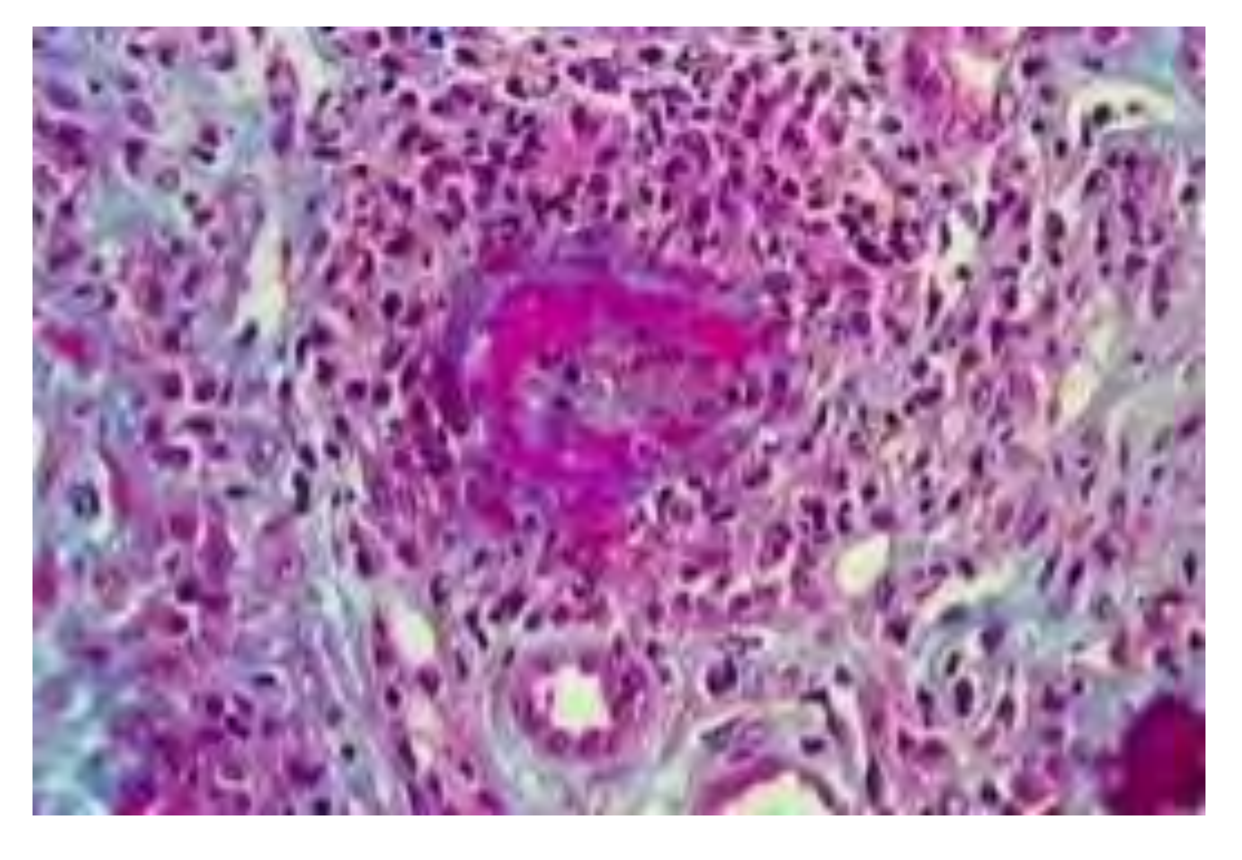
Réaction d'Arthus



Janeway & Travers, 1999



Vasculite de type Arthus



Vasculite de type Arthus

REACTION D'ARTHUS

VI) LA REACTION D'ARTHUS EN PATHOLOGIE HUMAINE

❑ Pneumopathies allergiques extrinsèques

- Pénétration profonde dans les poumons de particules inhalées (spores, protéines…)
- Stimulation de la production d'Ac précipitants
- Réaction locale d'hypersensibilité de type Arthus :
- Alvéolite, bronchiolite.
- **Pas d'obstruction** des voies aériennes comme observé dans l'asthme

❖ Maladie du poumon des fermiers:

- Agent responsable : spores d'actinomycètes thermophiles (M. faeni)
- Signes cliniques : 6 à 10 heures après inhalation de poussières contaminées
- Toux avec dyspnée sévère et râles cardiaques
- Fièvre
- **Diagnostic** : recherche de précipitines contre un extrait de spores d'actinomycètes par **Ouchterlony** ou AIE

❖ Maladie des éleveurs d'oiseaux:

- Agents responsables : protéines des fientes présentes dans les poussières inhalées
- Ag aviaires à l'origine de pneumopathies comparable au poumon des fermiers

Autres causes d'alvéolite allergique extrinsèque

Nom de la maladie	Source d'antigène	Ag réagissant avec les précipitines
Poumon des fermiers	Foin moisi et autres végétaux moisis	Spores de M. faeni
Poumon de ventilation	Ventilation à atmosphère humidifiée	M. faeni, Thermoactinomyces vulgaris
Bagassose	Canne à sucre moisie	T. sacchari
Poumon des ouvriers du champignon	Compost de champignon	M faeni, T. vulgaris
Pneumonie de l'écorce d'érable	Ecorce d'érable moisie	Cryptostroma corticale
Poumon des ouvriers du malt	Poussière de malt	Aspergillus clavatus, Aspergillus fumigatus
Subérose	Ecorce de liège moisie	Penicillium frequentans
Séqueiose	Sciure d'arbre rouge moisi	Graphium aureobasidium pullula
Poumon des éleveurs d'oiseaux	Pigeon, perruche, perroquet, poule	Protéines du sérum et des déjections

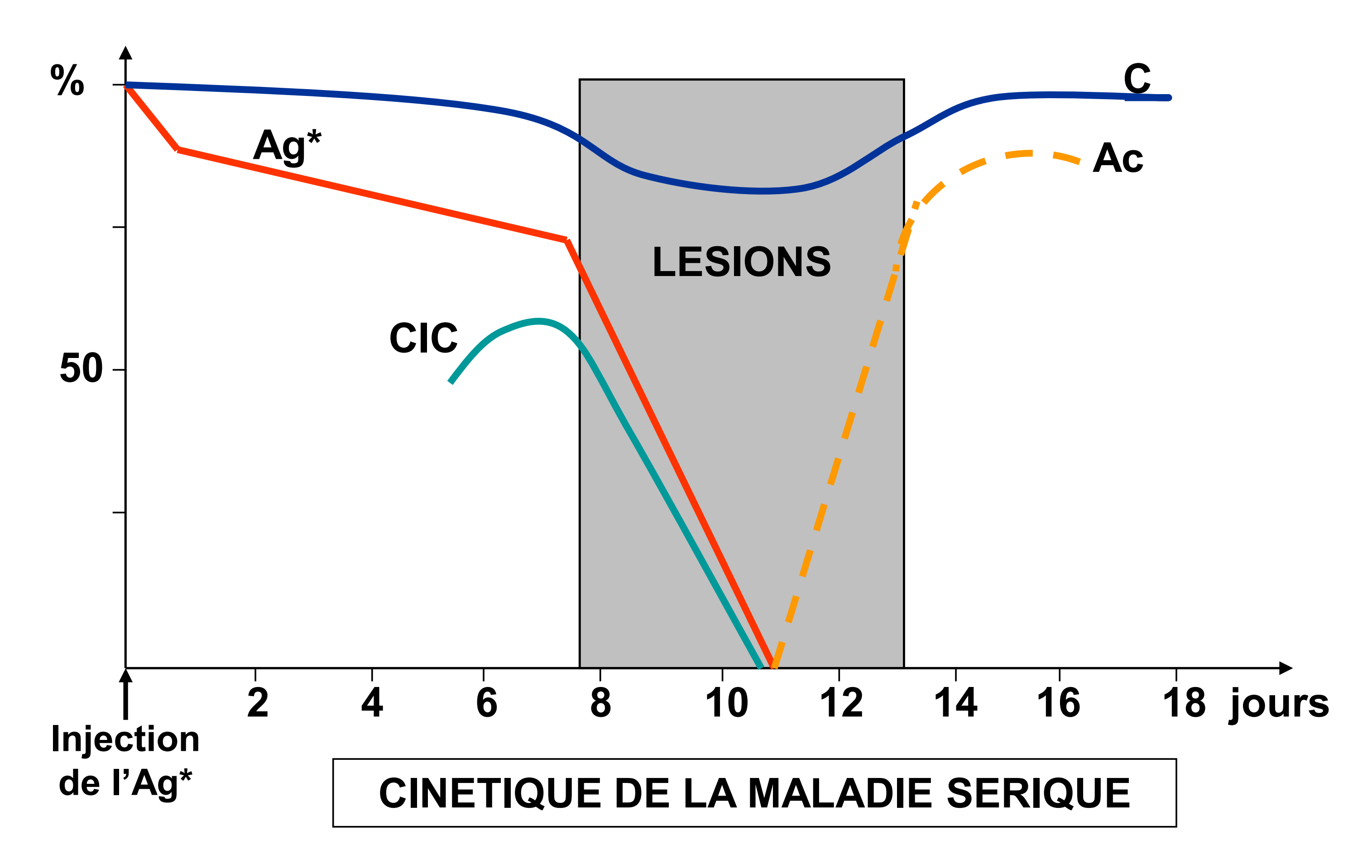
MALADIES PAR C.I.C.

I) INTRODUCTION

- Toute production d'Ac s'accompagne pdt qq jours de **CIC** ds le sang
- Certains CI → lésions diverses, conséquences de **réactions inflammatoires** des vaisseaux: vascularites,endocardites,glomérulonéphrites, arthrite…
- Manifestations cliniques regroupées sous les vocables de maladies à **complexes immuns**
- **Maladie sérique aiguë**: modèle type

MALADIES PAR C.I.C.

II) LA MALADIE SERIQUE AIGUE EXPERIMENTALE (lapin)



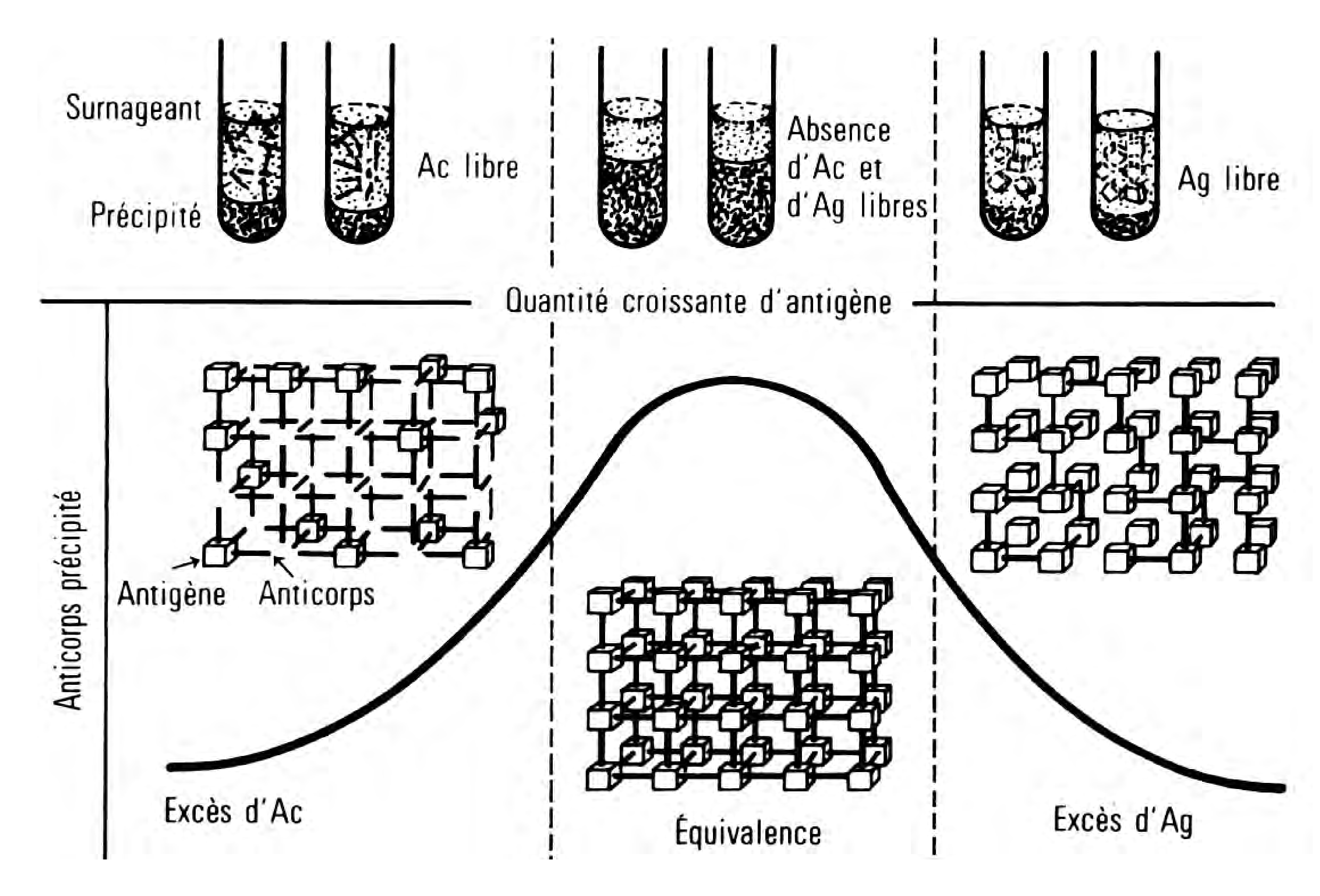
CINETIQUE DE LA MALADIE SERIQUE

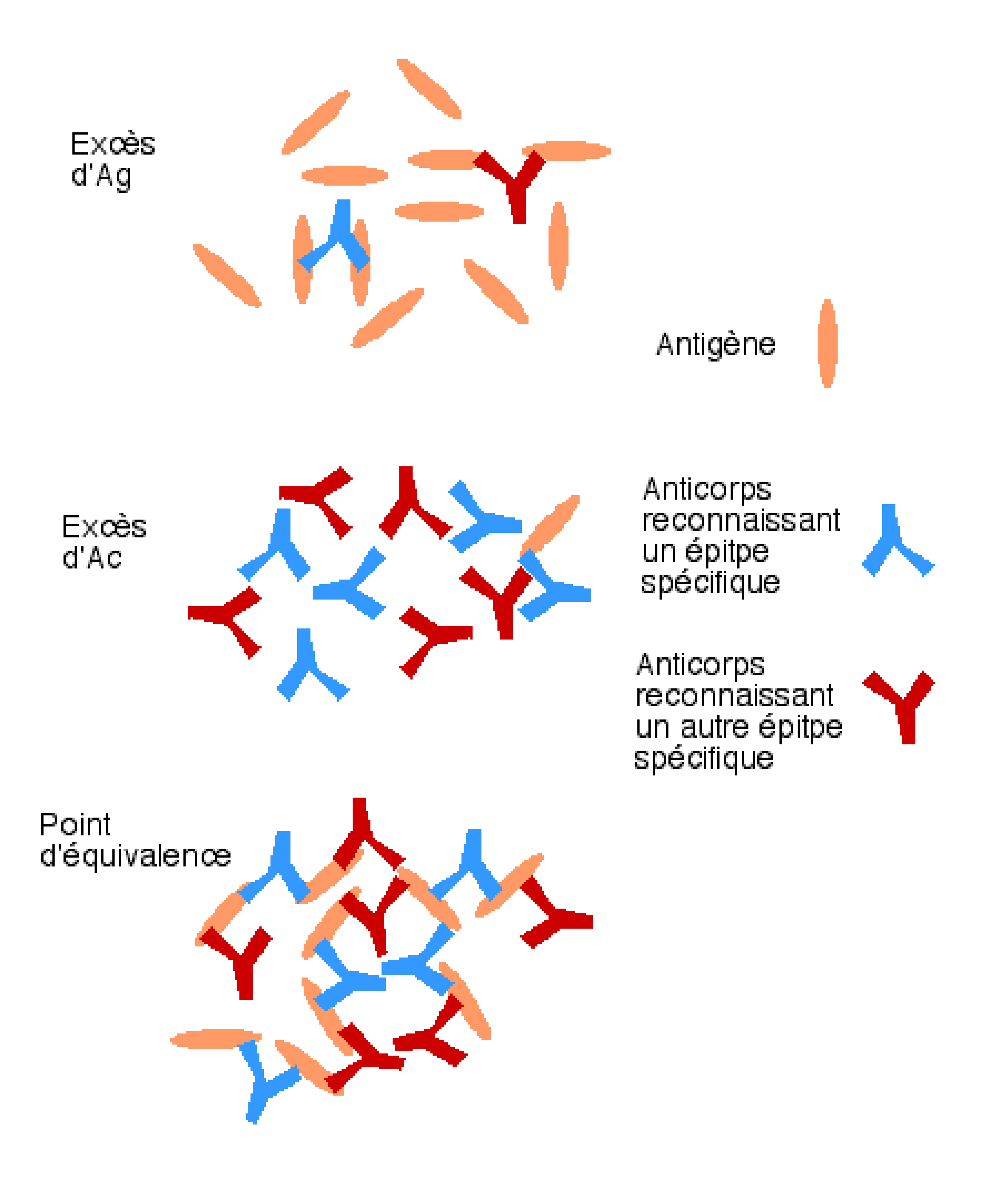
MALADIES PAR C.I.C.

BIOPSIE: vaisseaux, artères, reins

- Tous les endothéliums sont le siège de proliférations cellulaires:
  Infiltrats de PNN, nécrose des parois
- Dépôts **granuleux** très typiques, sur la face externe de la paroi des glomérules
  Dépôts irréguliers en mottes
- Microscopie à Fluorescence: dépôts constitués de Ag+Ac+C
- **Corrélation entre CIC et maladie**
- CIC pathogènes en **excès d'Ag** (taille ≥19s)

Courbe de précipitation quantitative de Heidelberger et Kendall




Excès
d'Ag
Antigène
Excès
d'Ac
Anticorps
reconnaissant
un épitpe
spécifique
Anticorps
reconnaissant
un autre épitpe
spécifique
Point
d'équivalence

MALADIES PAR C.I.C.

III) MECANISMES DES LESIONS : dépôts des CIC dans les tissus

1) Dépôt des CI

a) **CIC + C ⟶ C_{3a} + C_{5a} + C_{5b67}**
b) Baso-IgE + Ag ⟶ Histamine, sérotonine,PAF
} ⇑ **P.V., dépôt des CIC**

⟶ **Augmentation de la PV**: facteur **essentiel** dans dépôt initial des CIC

c) Facteurs hémodynamiques

d) Liaison Ag-tissus

e) Taille des CIC (≥19s)

f) Classe des Ig

g) Solubilisation par le C

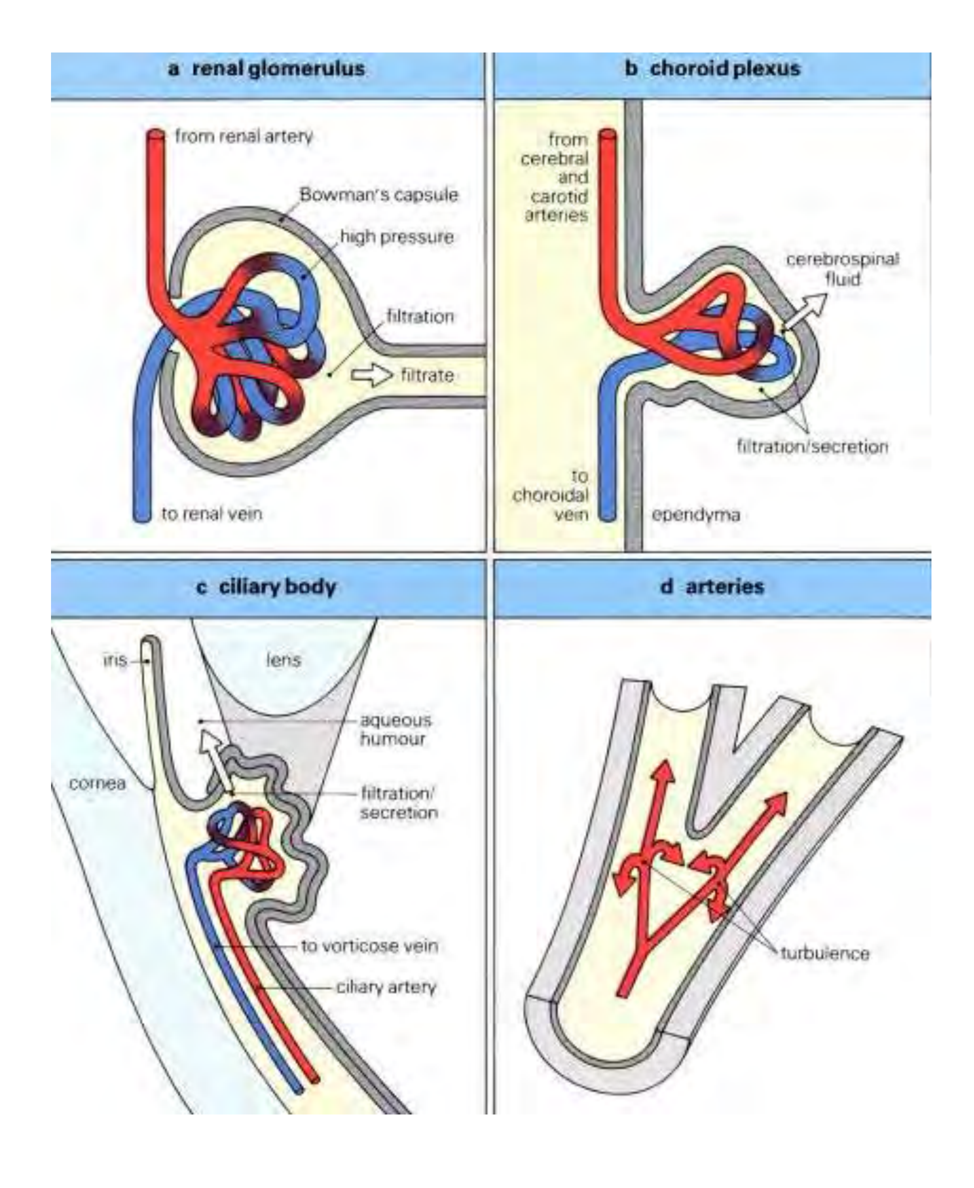
h) Etat du système phagocytaire

2) Lésions

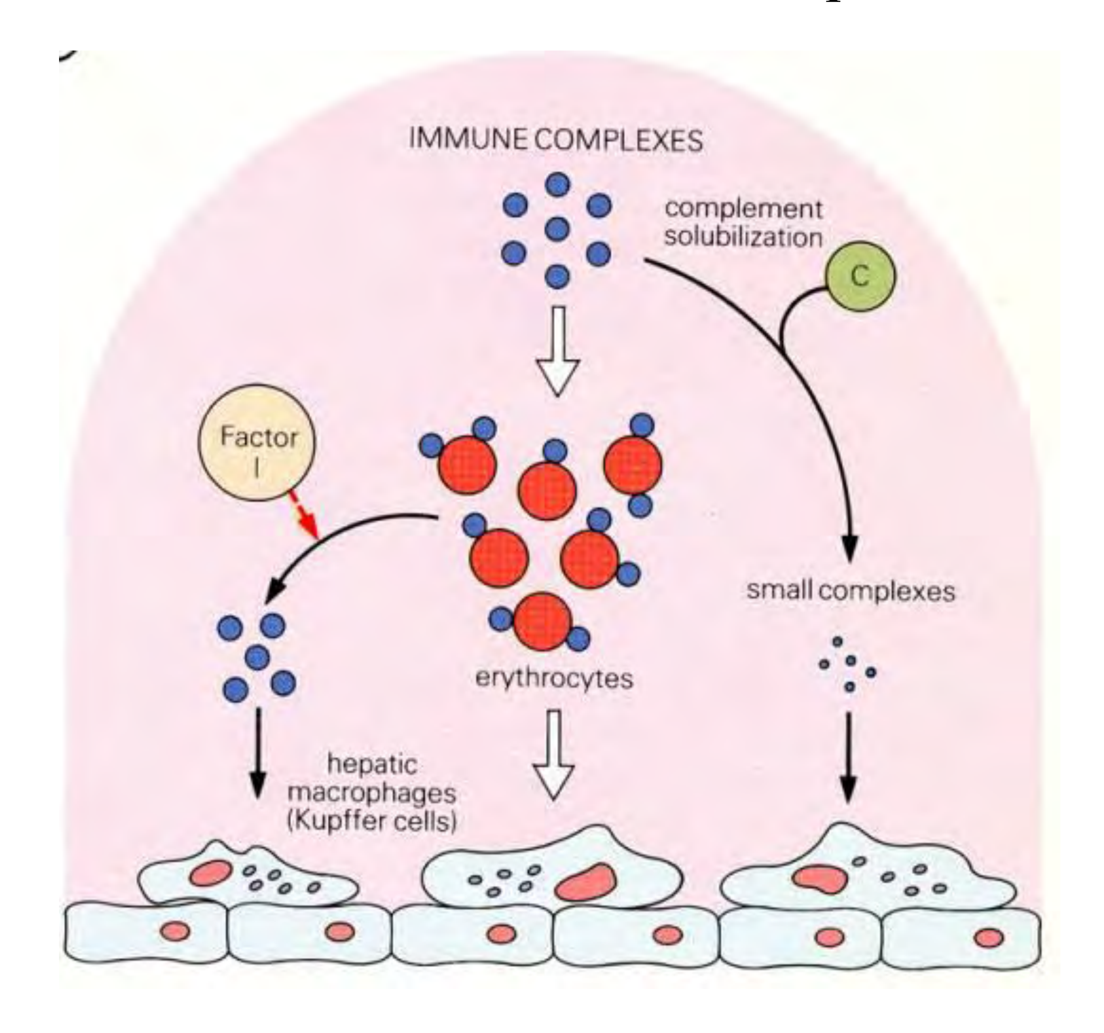
a) Dépôts ⟶ modification de perméabilité glomérulaire

b) Dans certains cas, les PNN ⟶ enzymes lysosomales ⟶ destruction des tissus

Facteurs hémodynamiques qui facilitent les dépots de complexes immuns

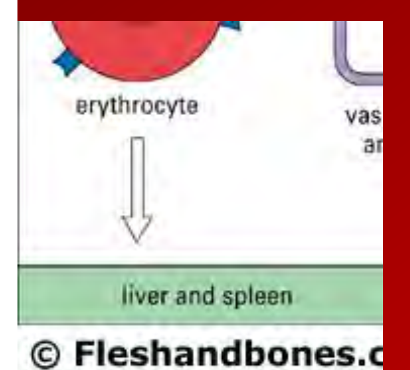


Méchanismes d'élimination des complexes immuns

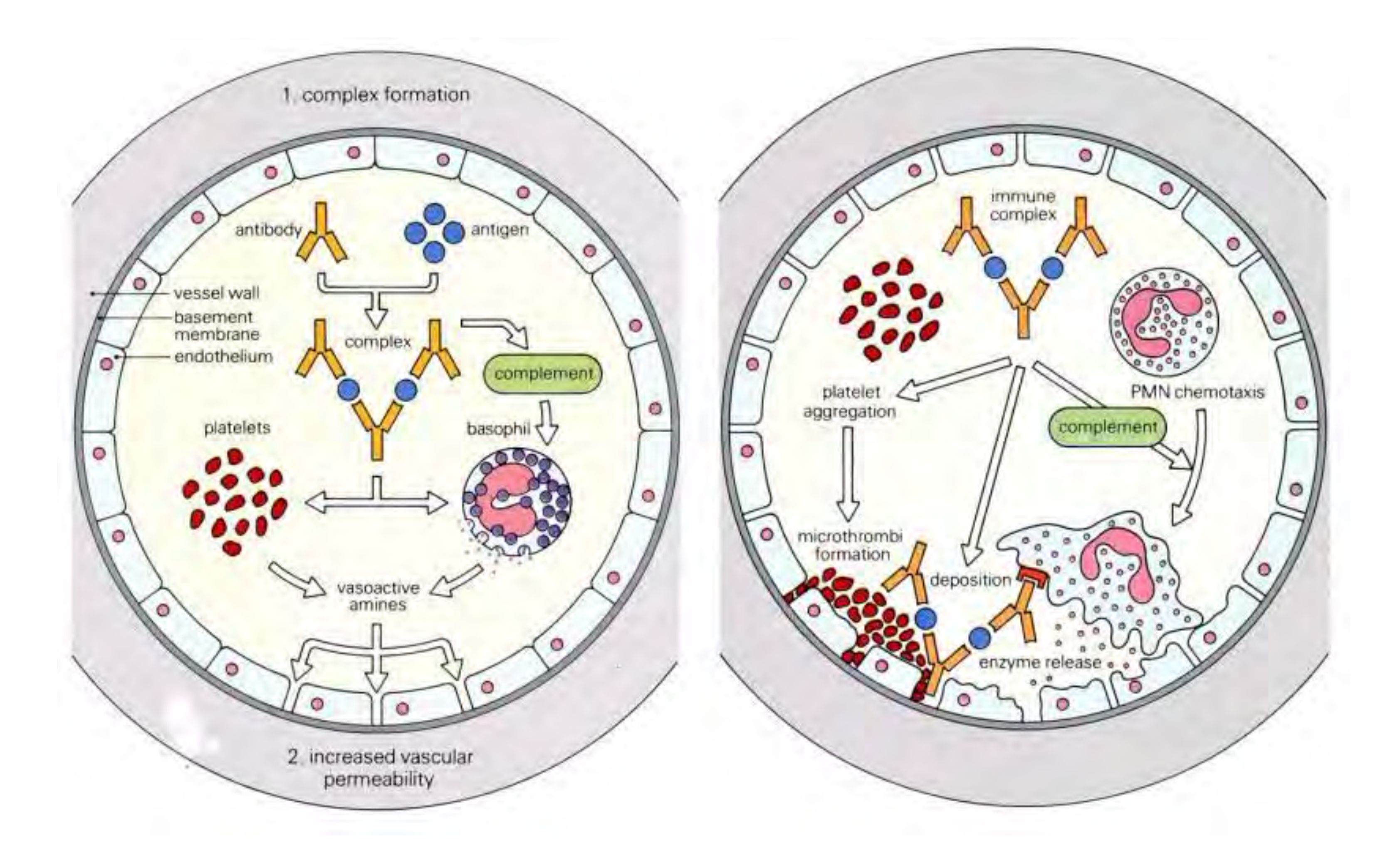


Roitt, 1990

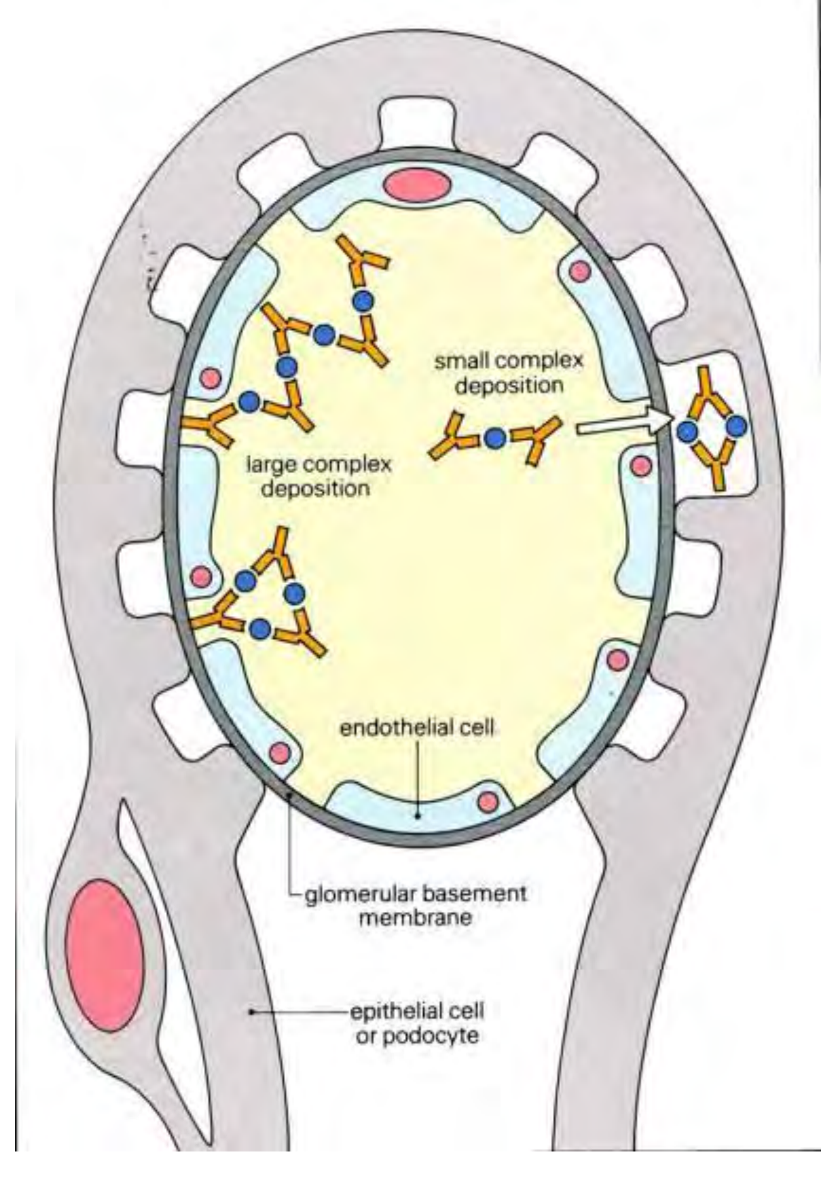
Immune Complexes and the Vessel Wall



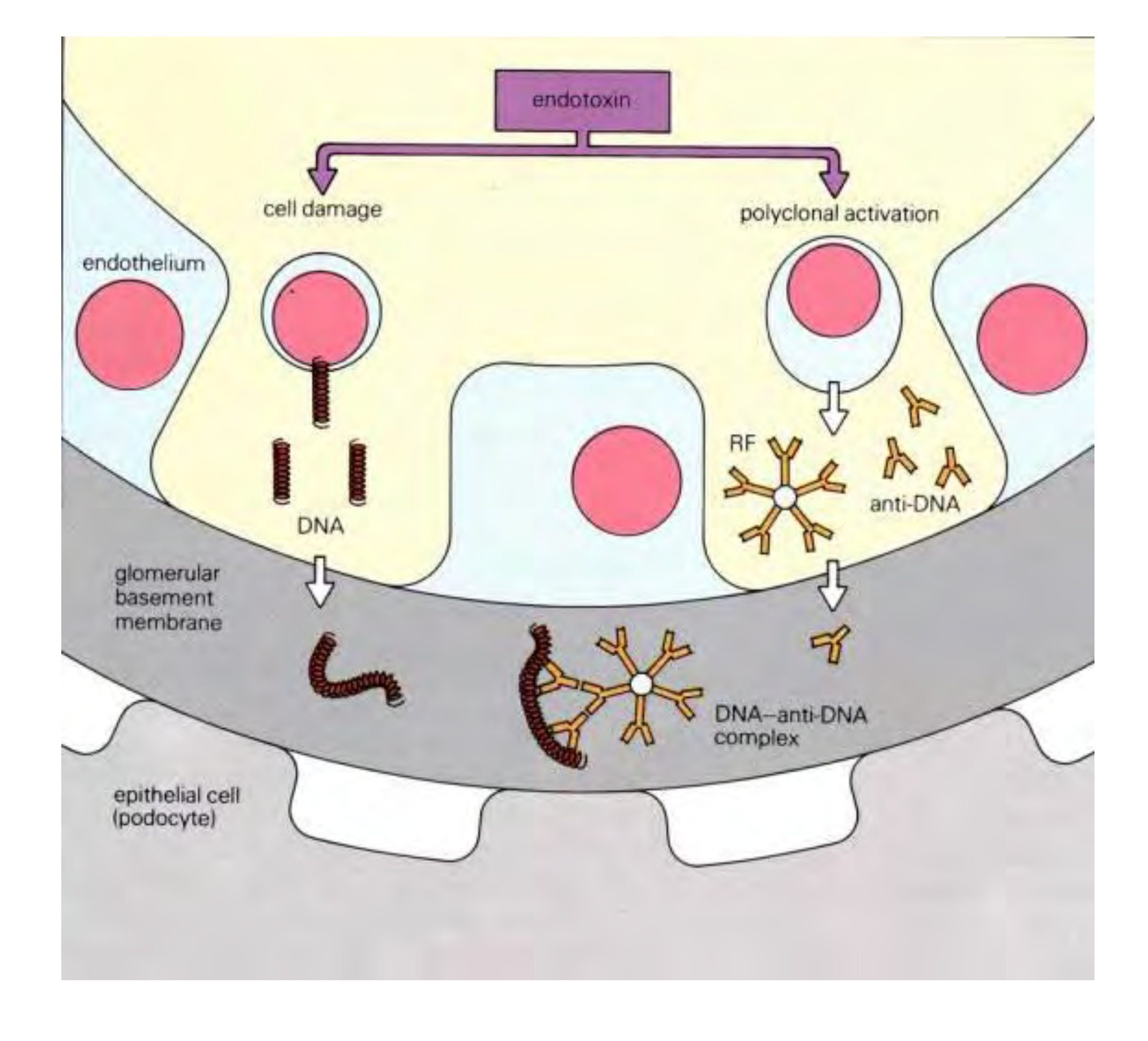
Dépôts de complexes immuns dans la paroi vasculaire



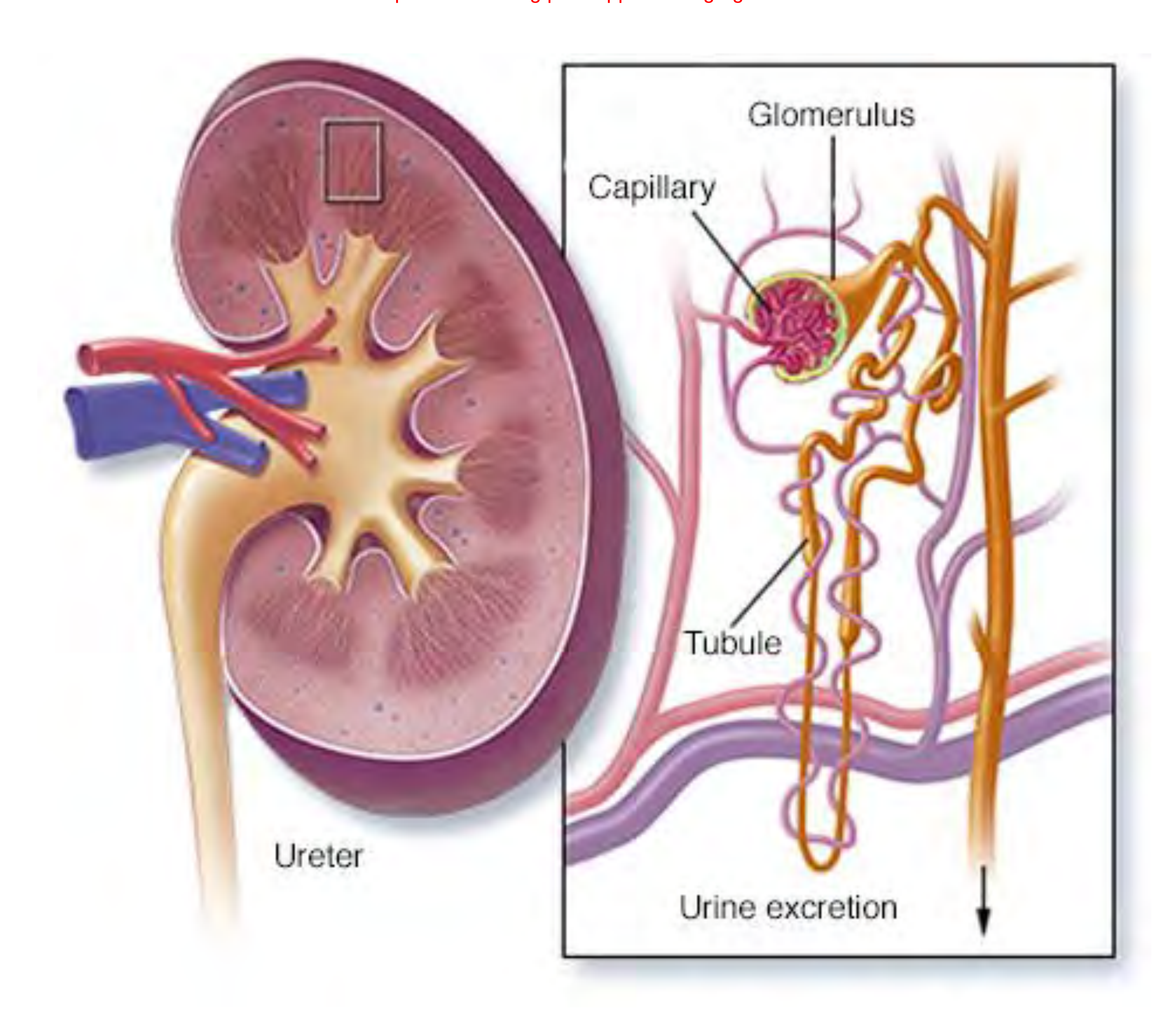
La localisation des complexes immuns dans le rein dépend de leur taille et leur propriétés physico-chimiques



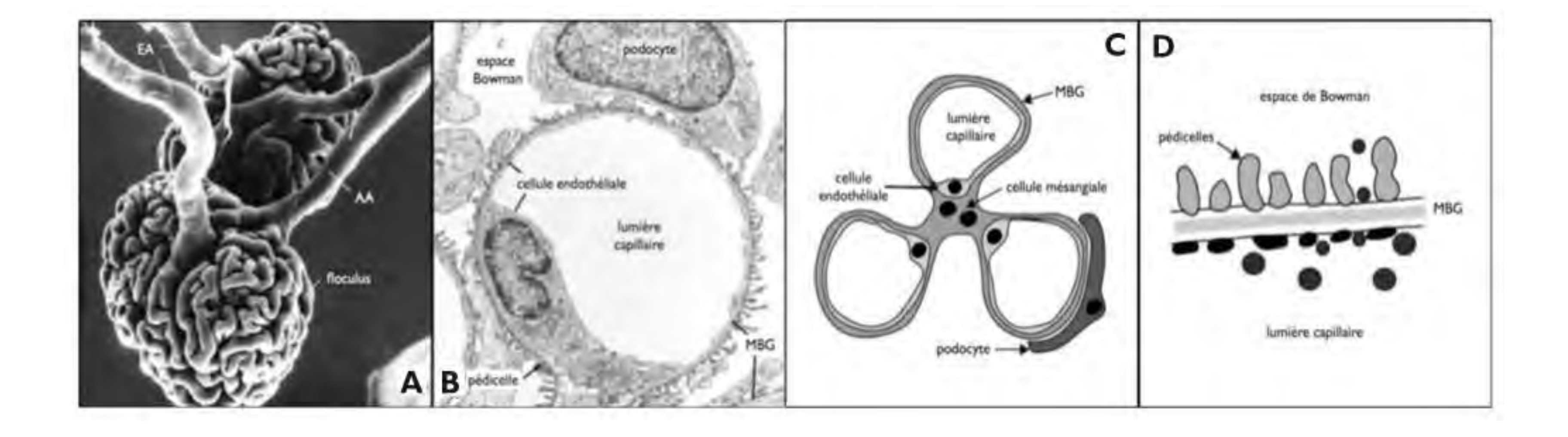
Un modèle de formation et dépôt de complexes immuns dans le rein



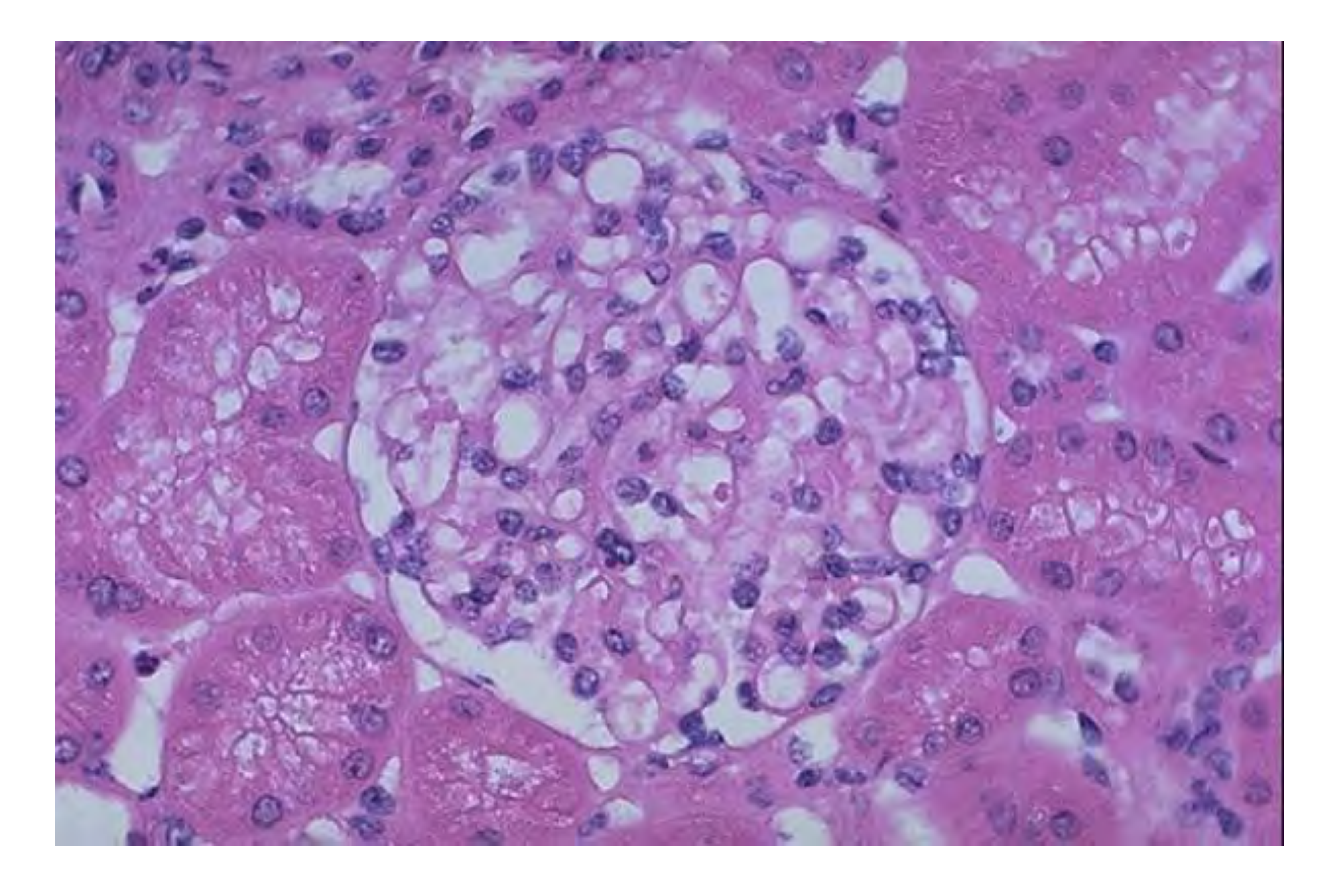
Roitt, 1990


Glomerulus
Capillary
Tubule
Ureter
Urine excretion

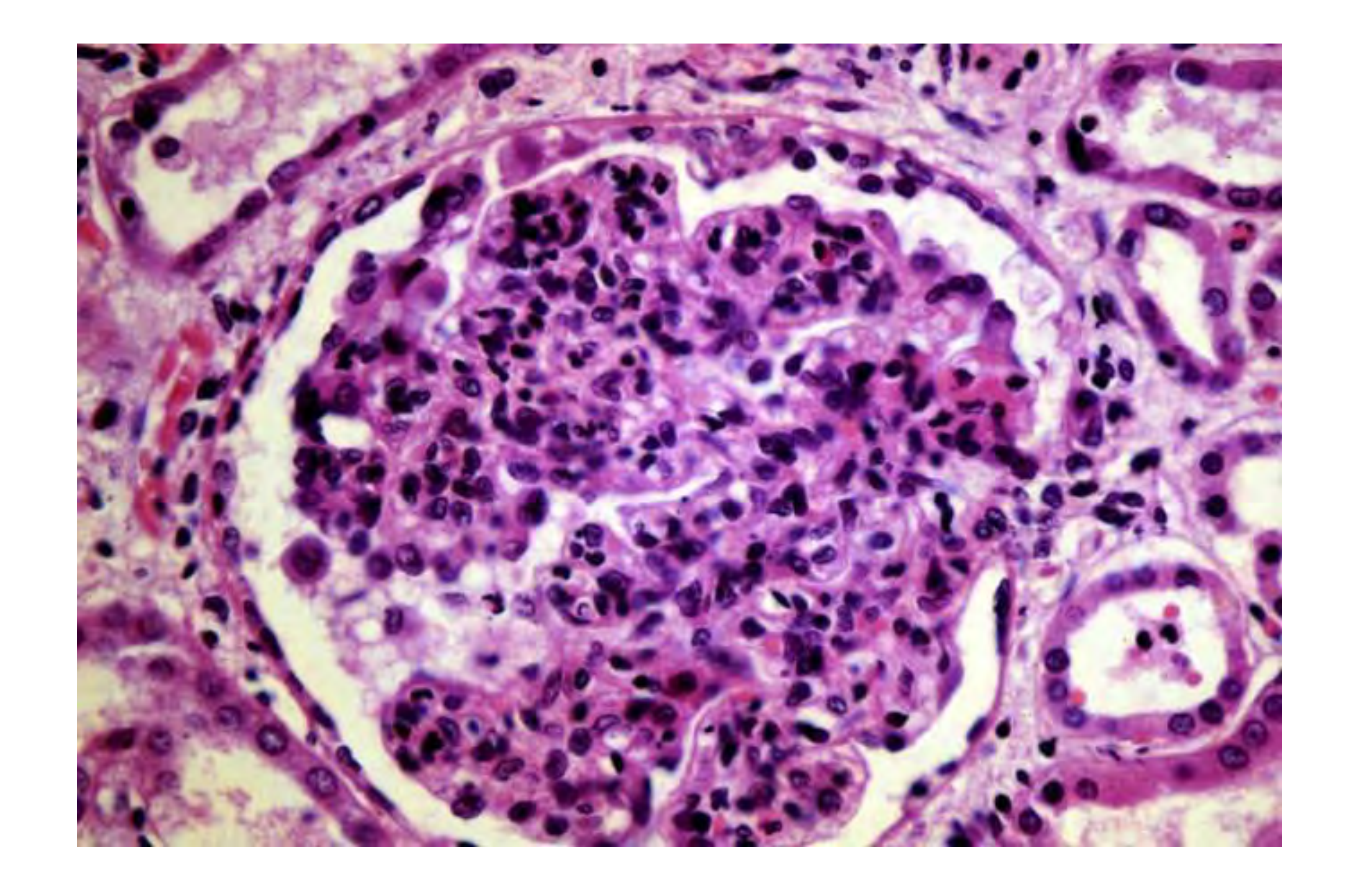
Glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM)



A. Glomérule en microscopie à balayage avec artériole afférente (AA), artériole efférente (EA) et floculus. **B.** Microscopie électronique : anse capillaire avec sa cellule endothéliale, la membrane basale glomérule (MBG), un podocyte, des pédicelles et l'espace de Bowman. **C.** et **D.** Schémas représentant un glomérule et la barrière de filtration glomérulaire

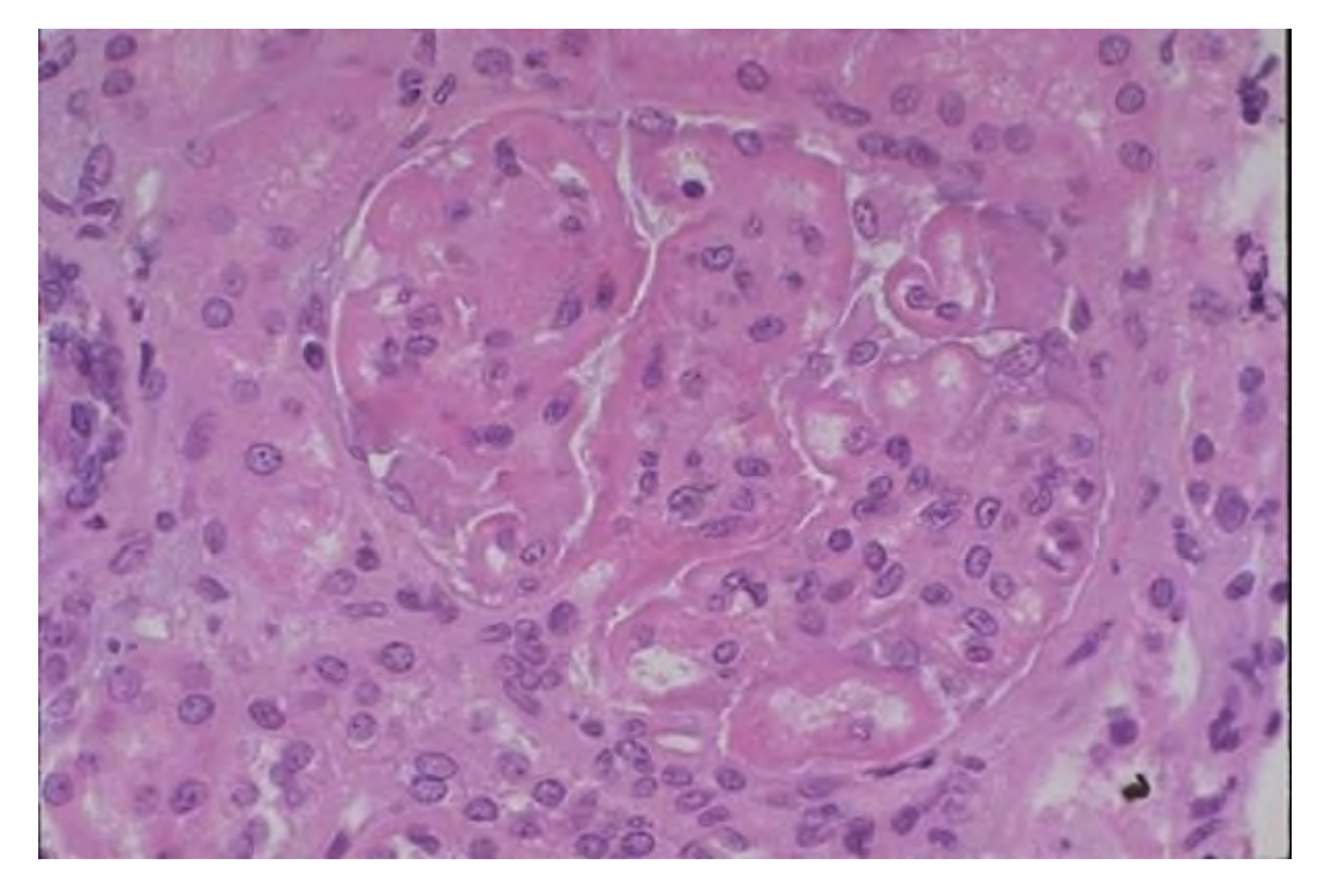


Glomérule normal

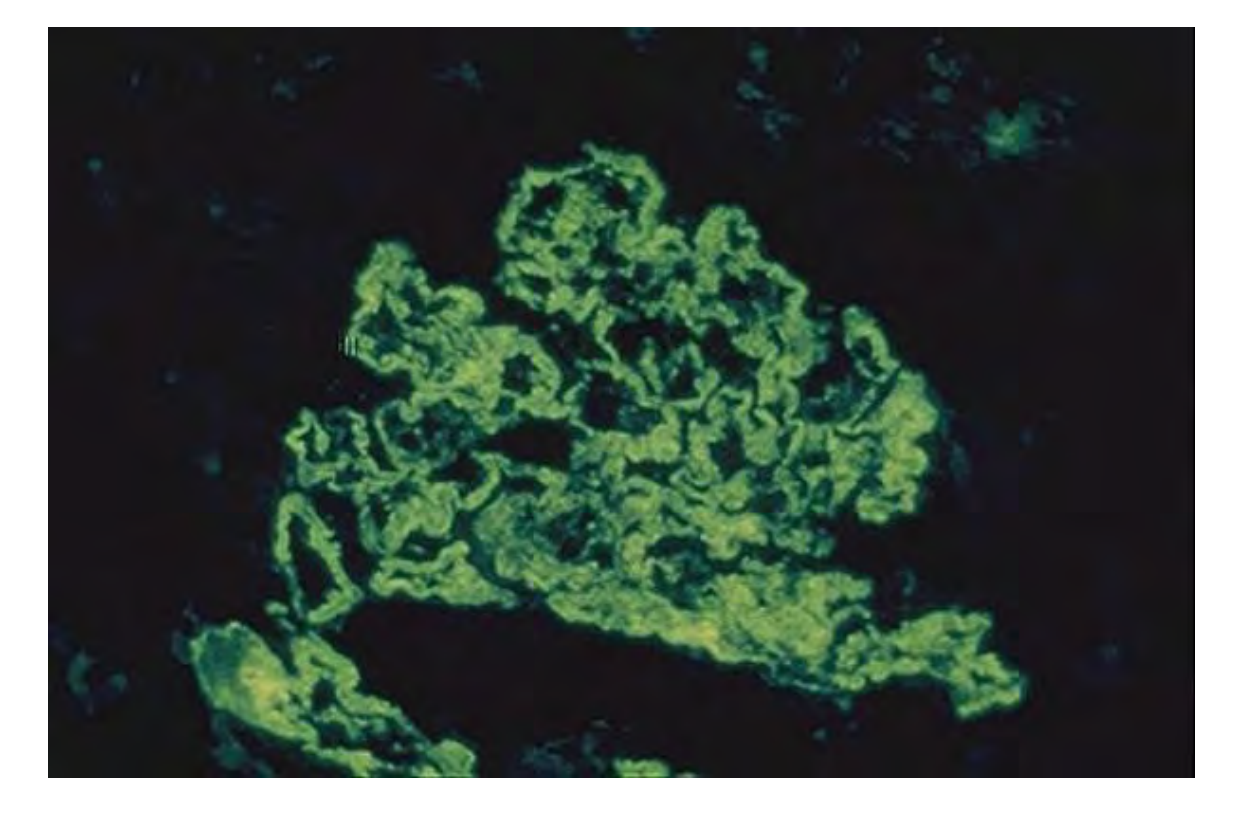


Glomérulonéphrite

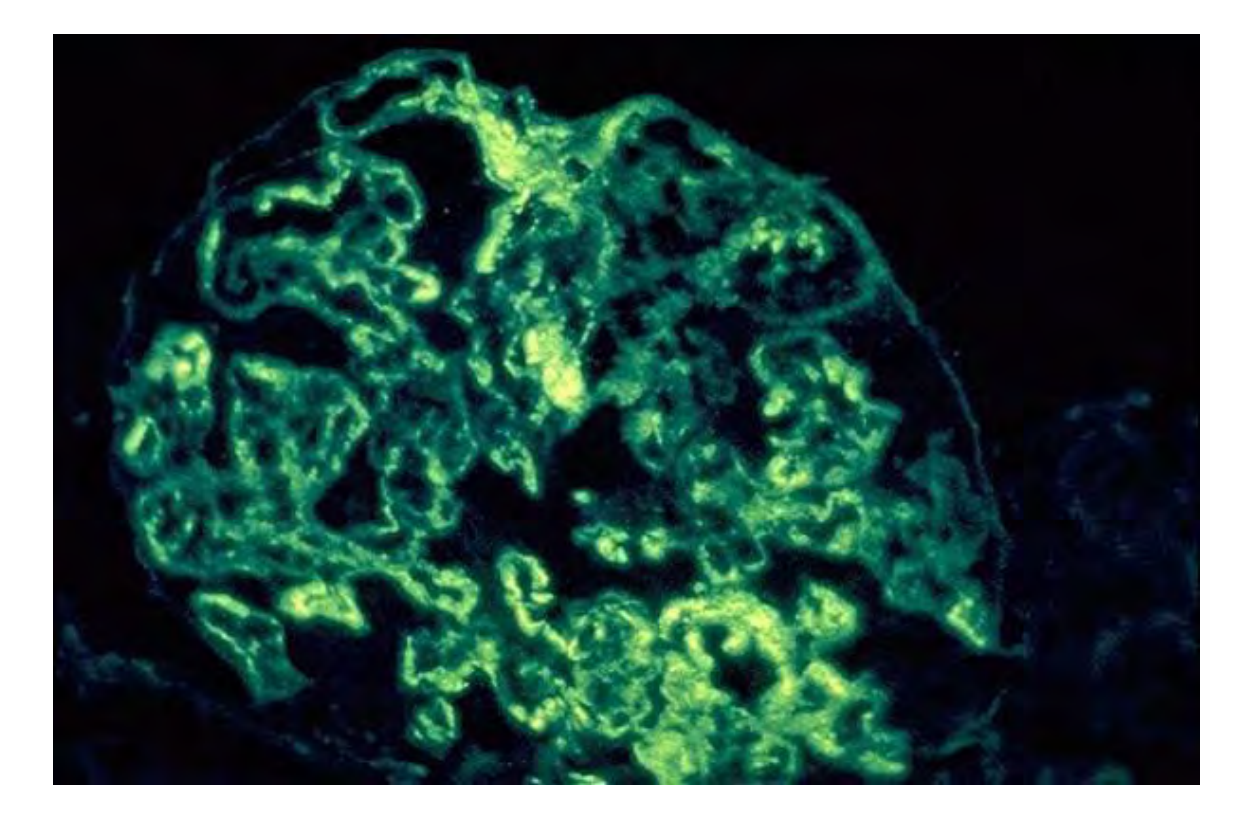
J.Fishback, 2000



Glomerulonephrite membranoproliferative
(souvent associée au lupus)

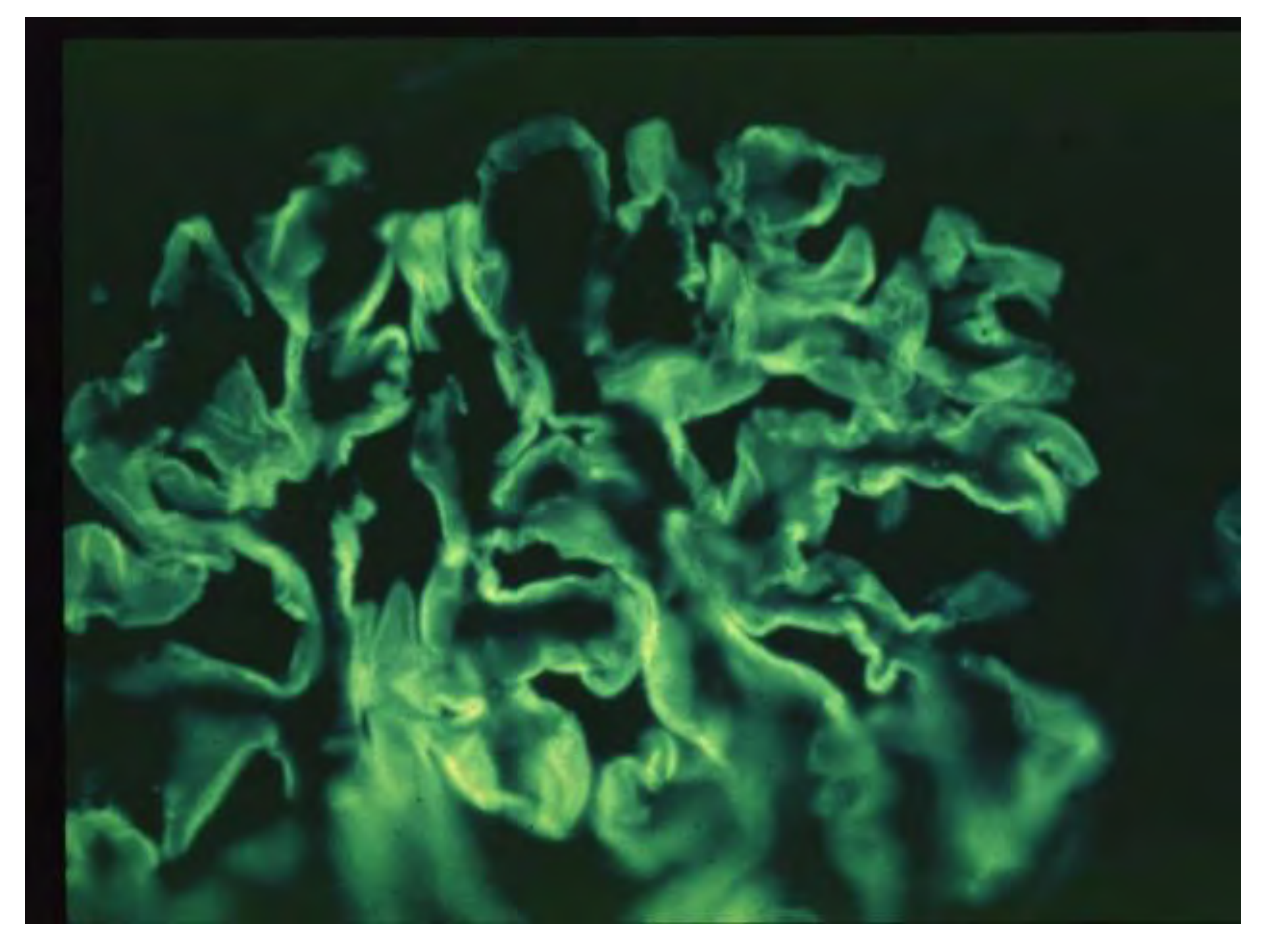


Microscopie en immunofluorescence d'une glomérulonephrite membranoproliferative: marquage aux IgG



Immunofluorescence d’une glomerulonephrite Membranoproliferative: marquage aux anticorps anti-C1q

Syndrome de Goodpasture
Fluorescence enrubannée



MALADIES PAR C.I.C.

IV) ANTIGENES IMPLIQUES DANS LA PATHOGENIE DES CI

1) Extrinsèques

- Protéines sériques hétérologues
- Antigènes bactériens, viraux, parasitaires et fongiques
- Haptènes : pénicilline, procaïnamide, sulfamides, hydralazine…

2) Intrinsèques

- ADN
- IgG
- Antigènes tumoraux

MALADIES PAR C.I.C.

V) MALADIES A CIC CHEZ L'HOMME

1) Maladie sérique chez l'homme

Modèle de maladie aiguë à CIC

Ensemble de réactions survenant après inj. de sérums xénogéniques

Tableau clinique: 8ème 10ème j. fièvre, adénopathies, arthralgies

- ❑ Lésions de vascularites: cœur, pancréas, testicules, foie, muscles et peau
- ❑ **Glomérulonéphrite aiguë**
- ❑ Maladie quasi-constante pour doses > 200ml

Signes histologiques: hyperleucocytose, polynucléose neutrophile, thrombopénie

- ❑ Hypocomplémentémie (↓CH50, ↓C_3, ↓C_4, **↑C_{3d}**)
- ❑ Protéinurie, parfois hématurie

Immunopathologie

- ❑ M.S. secondaire à Ac anti-protéines hétérologues
- ❑ Ac de classe IgG ayant 2 types d'effets
  ↓ activité biologique des Ac hétérologues injectés
  formation de CIC pathogènes responsables des manifestations cliniques
- ❑ Mise en évidence en IF de **dépôts de CI** (IgG humaines + Ig de cheval)

MALADIES PAR C.I.C.

2) Lupus Erythémateux Disséminé (L.E.D)

Modèle de maladie chronique à CIC

Tableau clinique: tendance à la **plurifocalisation** avec **poussées-rémissions**

- ❑ **Atteintes rénales:**
  - Glomérulonéphrite chronique
    - **Protéinurie** d'abondance variable, parfois massive (S.N.)
    - Hématurie très fréquente, en règle microscopique
  - **L'insuffisance rénale** est fréquente
- ❑ **Atteintes articulaires:** localisations les plus fréquentes (+90% des cas)
  - **Formes aiguës:** au moment des poussées
  - **Formes subaiguës:** tableau de rhumatisme inflammatoire
  - **Formes chroniques:** monoarthrite du genou, d'une cheville ou d'un coude
- ❑ **Atteintes cutanées:**
  - Eruptions au visage: taches rouges ou violacées en **aile de papillon**
  - Atteintes successives des membres
  - Alopécie fréquente; parfois lésions buccales
- ❑ **Evolution :** souvent fatale; I.R., A.V.C; insuf. cardiaque

MALADIES ASSOCIEES A LA PRESENCE DE CIC

- **Maladie sérique**
- **Infections :**
  - **Endocardites** bactériennes subaiguës, lèpre lépromateuse, hépatites virales, paludisme, bilharzioses
- **Maladies auto-immunes**
  - **LED**, Sjögren, **P.R.,** thyroïdite, cirrhose biliaire
- **GN, divers**
  - Maladie de Crohn
  - Certains cancers

PROFIL COMPLEMENTAIRE DANS LES G.N.

	C1q	C4	C3	commentaires
GN aiguë	N	N	↓	Activation de la v.a.
GN membranoproliférative hypocomplémentaire	N	N	↓	Activation de la v.a.
GN lupique	↓	↓	↓	**Activation de la v.c.**
GN extramembraneuse GN avec dépôts d'IgA GN avec dépôts linéaires	N	N	N	Pas d'activation détectable du C

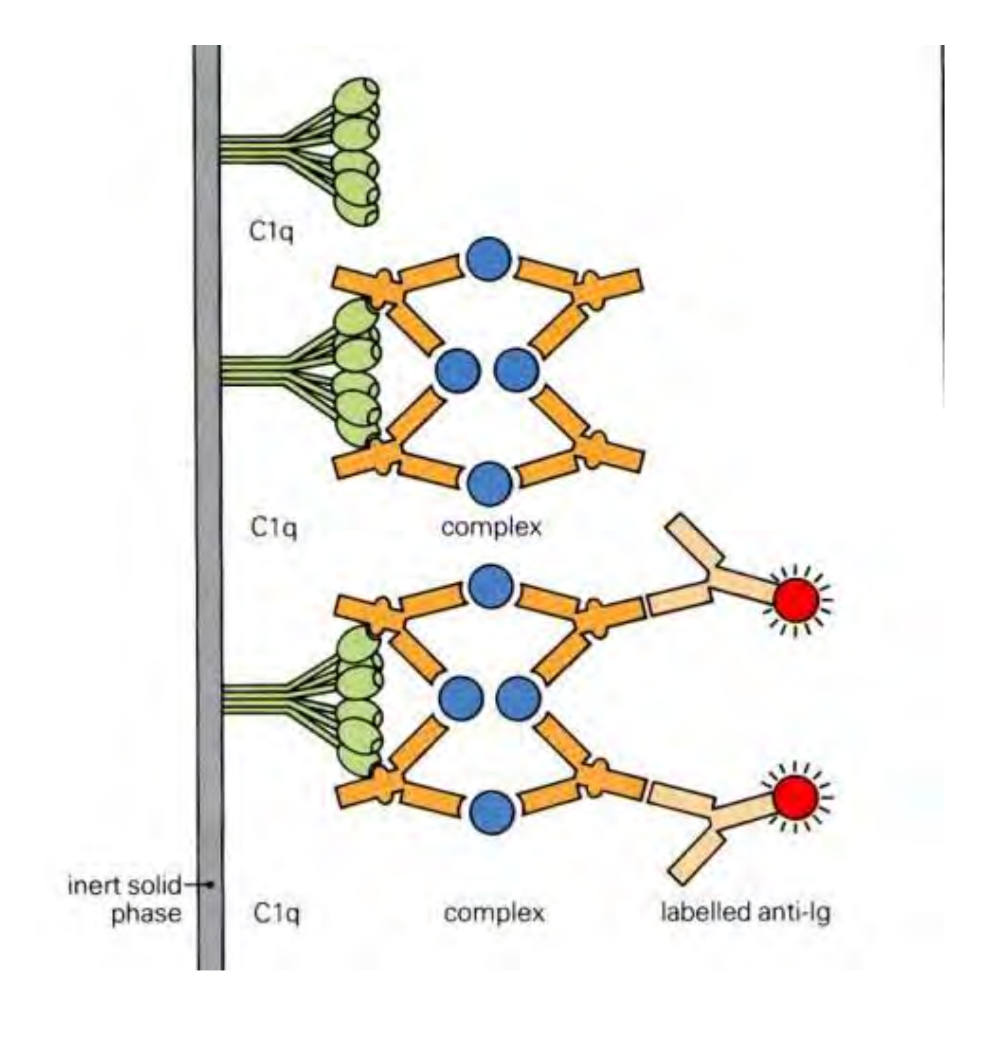
DETECTION DES CIC (I)

- METHODES SPECIFIQUES DE L'Ag
  - **Techniques utilisées quand l'Ag est connu**
- METHODES NON SPECIFIQUES DE L'Ag
  - ***Méthodes basées sur caractéristiques physiques des CI***
    - **Ultracentrifugation analytique des sérums**
    - **Centrifugation en gradient de densité en sucrose**
    - **Gel filtration**
    - **Précipitation des CI par PEG à 3,5 – 4%**
    - **Cryoglobulines**

DETECTION DES CIC (II)

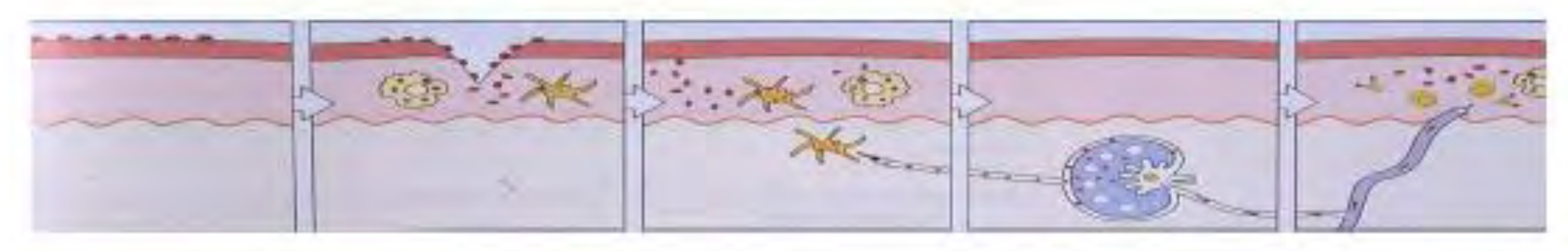
- **Méthodes basées sur les caractéristiques biologiques des CI**
  - **Techniques utilisant le complément**
    - **Microtest complément**
    - **Techniques basées sur l'interaction des CI avec C1q**
    - **Dosage du C3d**
  - **Techniques cellulaires**
    - **Test d'agrégation plaquettaire**
    - **Test utilisant les cellules Raji**

Immunoassay pour la détection de complexes immuns



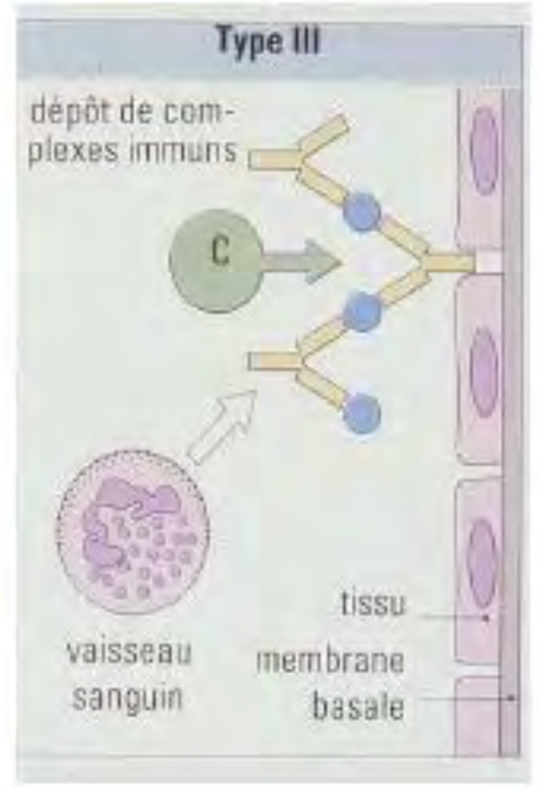

MERCI!
THANK YOU!
FRAPAR.

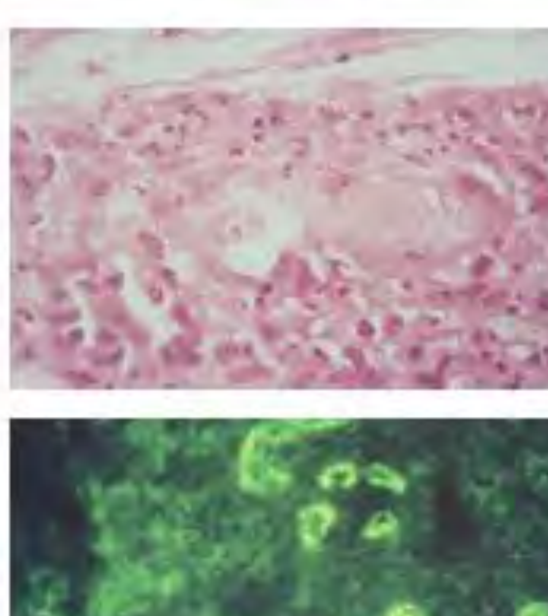
TYPE III HYPERSENSITIVITY

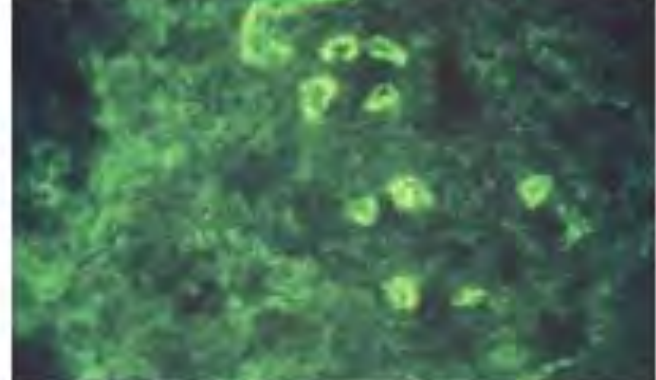


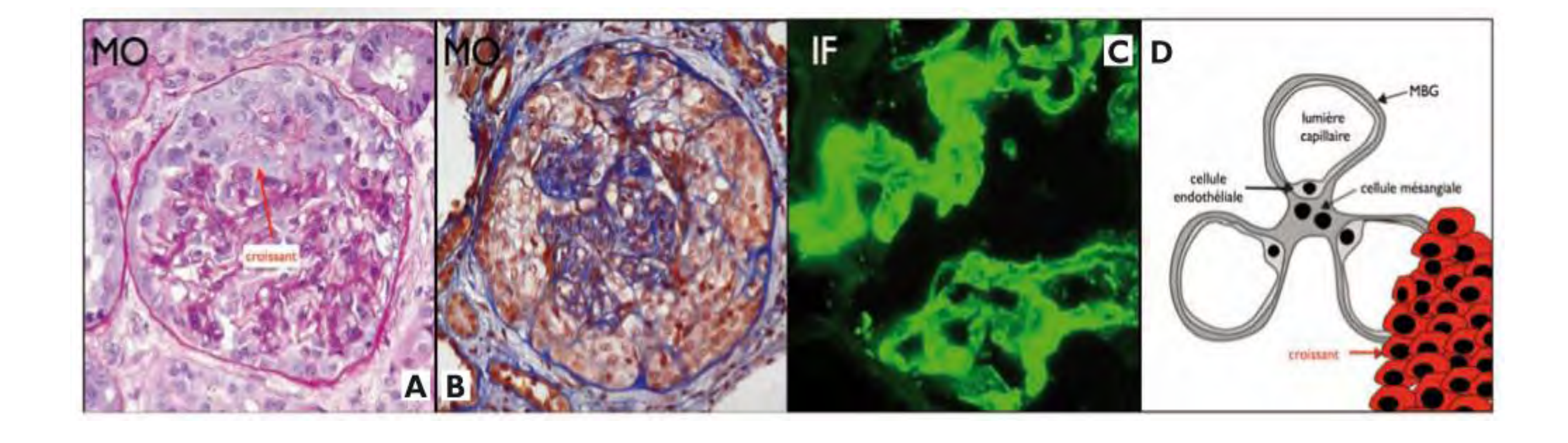






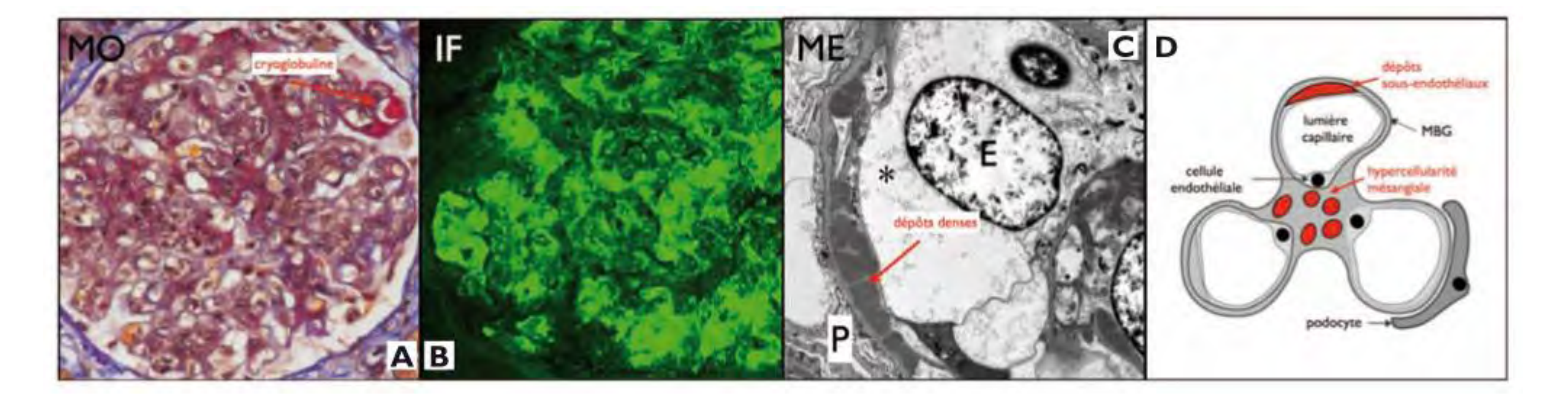






A. Microscopie optique (MO) : prolifération extracapillaire cellulaire segmentaire, dénommée «croissant», car faisant penser à un «croissant de lune» (coloration PAS, x 200). **B.** MO : croissant circonférentiel occupant la totalité de la chambre urinaire (coloration trichrome, x 200). **C.** Immunofluorescence (IF) : syndrome de Goodpasture : fixation linéaire intense d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire (MBG). **D.** Schéma d'un glomérule représentant le croissant cellulaire (prolifération de cellules inflammatoires, podocytes et cellules épithéliales pariétales) dans la chambre urinaire, dû à la nécrose de l'anse capillaire avec rupture de la continuité de la MBG

Glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP)



A. Microscopie optique (MO) : prolifération cellulaire mésangiale et infiltration cellulaire endocapillaire, avec présence d'un thrombus protéinique intracapillaire (cryoglobuline, en haut à droite du floculus glomérulaire) et de nombreux dépôts mésangiaux et périphériques colorés en rouge (coloration trichrome x 250).

B. Immunofluorescence (IF) : dépôts immuns d'IgG, mésangiaux et périphériques, abondants et granuleux.

C. Microscopie électronique (ME) : dépôts denses, correspondant aux dépôts immuns d'IgG observés en IF, localisés sur le versant interne de la membrane basale glomérulaire, sous la cellule endothéliale (dépôts «sous-endothéliaux») (E : cellule endothéliale ; * : lumière capillaire ; P : podocyte).

D. Schéma d'un glomérule représentant les dépôts sous-endothéliaux de la glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP) de type I, ainsi que l'hypercellularité mésangiale